

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 102 56 362.4

Anmeldetag: 03. Dezember 2002

Anmelder/Inhaber: Merck Patent GmbH, Darmstadt/DE

Bezeichnung: Flüssigkristalline Derivate des Naphthalins

IPC: C 07 C, C 09 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 3. November 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Kahle

Best Available Copy

**Merck Patent Gesellschaft
mit beschränkter Haftung
64271 Darmstadt**

Flüssigkristalline Derivate des Naphthalins

Flüssigkristalline Derivate des Naphthalins

5 Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von flüssigkristallinen Verbindungen, die von Naphthalin und hydrierten Derivaten des Naphthalins abgeleitet sind, und die als Charakteristikum eine -CF₂O-Brücke im Molekül aufweisen. Das Verfahren geht dabei von halogensubstituierten Naphthalinderivaten aus, die nach Überführung in die entsprechenden Säuren über den Umweg der Grignard-Verbindungen
10 in die Zielmoleküle überführt werden. Vorzugsweise geschieht dies über die Dithioorthoester.

15 Flüssigkristalle haben ein breites Anwendungsfeld gefunden, seitdem vor etwa 30 Jahren die ersten kommerziell anwendbaren flüssigkristallinen Verbindungen aufgefunden wurden. Bekannte Anwendungsgebiete sind beispielsweise Anzeigedisplays für Uhren, Taschenrechner oder Telefone. Weitere Anwendungsgebiete sind Displays von tragbaren Computern oder Navigationssystemen sowie Videoapplikationen und PC-Monitore. Insbe-
20 sondere für die zuletzt genannten Anwendungen werden hohe Anforderungen an Schaltzeiten und den Kontrast der Abbildungen gestellt.

25 Um für kommerzielle Anwendungen brauchbar zu sein, müssen die flüssigkristallinen Moleküle bestimmte Eigenschaften aufweisen. Um Geräte mit einem Flüssigkristalldisplay unter unterschiedlichen Klimabedingungen einsetzen zu können, müssen die Moleküle über einen möglichst großen Temperaturbereich, der im Bereich der Raumtemperatur liegt, eine stabile nematische Phase ausbilden. Die Verbindungen müssen also einen niedrigen Schmelzpunkt und einen hohen Klärpunkt besitzen.

30 Um niedrige Schaltzeiten verwirklichen zu können, müssen die Moleküle eine niedrige Rotationsviskosität aufweisen. So werden für Videoapplikationen Schaltzeiten von weniger als 16,7 ms gefordert. Ferner sollen die flüssigkristallinen Moleküle eine hohe dielektrische Anisotropie aufweisen, so dass nur niedrige Schwellenspannungen erforderlich sind. Dies bedeu-
35 tet einen niedrigen Energiebedarf, so dass beispielsweise in Laptops kleinere und damit leichtere Akkus verwendet werden können. Für die Gestal-

tung des Displays sind ferner die Doppelbrechungseigenschaften der Moleküle von Bedeutung, die den Kontrast und nutzbaren Blickwinkel beeinflussen.

- 5 Um alle diese Anforderungen gleichzeitig erfüllen zu können, werden keine reinen Substanzen verwendet, sondern Gemische, die meist 5 bis 15 unterschiedliche Komponenten umfassen. Dies bedeutet, dass die einzelnen Komponenten miteinander verträglich sein müssen, also sich beispielsweise ausreichend ineinander lösen.

10

Für moderne Aktivmatrixdisplays wird ein hoher Kontrast der Abbildungen gewünscht. Die flüssigkristallinen Verbindungen müssen daher einen hohen spezifischen Widerstand und eine hohe voltage holding ratio aufweisen.

15

Als flüssigkristalline Verbindungen mit einem besonders hohen spezifischen Widerstand haben sich die Verbindungen erwiesen, die fluorhaltige Gruppen in ihrem Molekülgerüst enthalten. So werden z.B. in der EP-A 0 844 229 flüssigkristalline Verbindungen beschrieben, die eine -O-CF₂-Brücke enthalten. Zur Herstellung dieser Brücke werden verschiedene Verfahren vorgeschlagen. Nach einem der beschriebenen Verfahren wird zunächst ein aromatisches Halogenid in eine Grignard-Verbindung oder in eine lithiierte Verbindung überführt und dann mit Schwefelkohlenstoff in die Dithiocarbonsäure überführt. Die Dithiocarbonsäure wird mit einem Phenol in Gegenwart eines Alkalimetallhydrids und Jod in einen Thioester überführt. Mit einem Fluorierungsmittel wird dann die gewünschte CF₂-Brücke gebildet.

20

25

30

Nach einem anderen Verfahren wird vorgeschlagen, zunächst ein Cyclohexanol mit Tris(dimethylamino)phosphan und Dibromdifluormethan umzusetzen, um ein Difluormethylenhexyliden zu erhalten. An dieses wird zunächst Brom addiert und dann durch Reaktion mit einem Phenolat unter gleichzeitiger Abspaltung von Bromwasserstoff unter Ausbildung einer -CF₂-O-Brücke verethert.

35

Flüssigkristalline Naphthaline, Tetraline und Dekaline sind seit längerem bekannt (M. Petrzilka, K. Schleich, Helv. Chim. Acta 65, 1982, Seiten 1242 ff., H. Zollinger et al., Helv. Chem. Acta 64, 1981, Seiten 1847 ff., und ibid 66, 1983, Seiten 1574 ff., E. Poetsch, Kontakte 2, 1988, Seiten 15 ff.).

5

Ihre Verwendung in Flüssigkristallanzeigen ist bisher trotz der breiteren Mesophasen (W. Schäfer, H. Altmann, H. Zschke, H.H. Deutscher, Mol. Cryst. Liq. Cryst. 95, 1983, Seiten 63 ff.) in Vergleich zu den (kommerziell benutzten) Cyclohexyl- und Phenylring-haltigen Flüssigkeiten unterblieben, offenbar deshalb, weil durch den erhöhten sterischen Anspruch der Naphthalingerüste eine höhere Fließ- und Rotationsviskosität resultiert, die zu unerwünschten, verlängerten Schaltzeiten führt.

10

Flüssigkristalline Verbindungen, die sich von Naphthalin bzw. dessen (teil)hydrierten Derivaten ableiten und eine OCF₂-Brücke aufweisen, sind in den Patentanmeldungen DE-A 40 069 21, JP 2000-1116370/10, JP 1133495, WO 00/10952, JP 2001-19649 und JP 2000-355557 beschrieben.

15

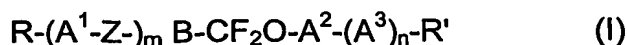
Aus den genannten Dokumenten geht zum einen kein Hinweis hervor, dass die beschriebenen Verbindungen nicht die üblichen, vorstehend dargestellten Nachteile von flüssigkristallinen Naphthalinderivaten aufweisen. Zum anderen offenbaren die genannten Dokumente keine technisch durchführbare Synthese der offenbarten Naphthalinderivaten mit OCF₂-Brücke.

20

25

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung eines solchen Verfahrens. Die Aufgabe wird gelöst durch ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel

30



in der

35

R = Alkyl, in dem eine oder mehrere CH₂-Gruppen unabhängig voneinander durch O, CF₂, CH=CH, CH=CF, CF=CF ersetzt sein können mit der

- 4 -

Maßgabe, dass Peroxidstrukturen O-O und Formaldehydacetale O-CH₂-O ausgeschlossen sind,

A¹ = unabhängig voneinander 1,4-Cyclohexylen, 2,5-1,3-Dioxanylen, 1,3-Cyclobutylen oder



A², A³ = 1,4-Phenylen, in denen unabhängig voneinander ein bis vier Wasserstoffe durch Fluor oder ein oder zwei CH-Gruppen durch N ersetzt sein können,

Z = Einfachbindung, -CH₂-CH₂-, -CF₂-CF₂-, CH=CH, CF=CF, CH=CF, CF=CH,

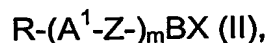
B = 2,6-disubstituiertes Naphthalin, 2,6-disubstituiertes 5, 6, 7, 8-Tetrahydronaphthalin oder 2,6-disubstituiertes trans-Dekalin,

R' = R, F, OCF₃, OCF₂H, CF₃, Cl, SF₅, CN, NCS,

m, n = unabhängig voneinander 0,1,

bedeuten, umfassend die folgenden Schritte:

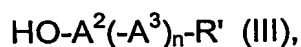
a) Überführen einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der X Halogen oder =O bedeutet und die anderen Symbole die bei Formel (I) definierte Bedeutung aufweisen, in ein Carbonsäurederivat unter Abspaltung der Gruppe X und Einführen eines C1-Bausteins;

b) Umsetzen des Carbonsäurederivats mit einem Phenol der allgemeinen Formel

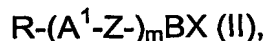
- 5 -



5 in der A^2 , A^3 und R' die bei der Formel (I) angegebene Bedeutung haben, unter Erhalt der Verbindung der Formel (I).

In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird Schritt a) wie folgt durchgeführt:

10 a') Überführen einer Verbindung der allgemeinen Formel



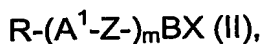
15 in der X ein Halogen bedeutet und die anderen Symbole die bei Formel (I) definierte Bedeutung aufweisen, in die entsprechende Grignard-Verbindung und Umsetzen der in Schritt a) erhaltenen Grignard-Verbindungen mit CO_2 und Hydrolyse zur entsprechenden Carbonsäure der Formel



oder ein Salz davon.

25 In einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird Schritt a) wie folgt durchgeführt:

a'') Überführen einer Verbindung der allgemeinen Formel



30

in der X eine =O Gruppe ist, in ein Bisalkylthionium-Salz durch Umsetzung mit einer geeigneten schwefelhaltigen Verbindung.

35 Insbesondere ist im Falle von 2,6-disubstituierten 5, 6, 7, 8-trans Dekalinen $\text{X} = \text{O}$.

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist X in Formel (II) ausgewählt aus der Gruppe Cl, Br, I, insbesondere ist X = Br.

5 Die Halogen-substituierten Verbindungen der Formel (II) sind auf an sich bekannte Weise zugänglich. Vorzugsweise werden sie aus den entsprechenden Alkoholen hergestellt, durch Umsetzung mit dem entsprechenden Halogenwasserstoff, Thionylhalogeniden oder mittels Halogen/PPh₃. Die Überführung der Verbindungen der Formel (II) in die entsprechende Grignard-Verbindung ist auf die in der DE-A 101 25 633 beschriebene Art, 10 die sich auf die Herstellung von Dekalinderivaten bezieht, möglich. Die erhaltenen Grignard-Verbindungen der Dekalinderivate weisen wegen ihrer konfigurativen Instabilität eine all trans-Konfiguration auf, d.h. sowohl ein axiales wie auch ein äquatoriales Halogenid liefert ein äquatoriales MgBr-Derivat. Diese Stereochemie bleibt auch in den nachfolgenden Säuren ID 15 bzw. den daraus gebildeten Umsetzungsprodukten erhalten. Das in der DE-A 101 25 633 offenbarte Verfahren zur Herstellung von Grignard-Verbindungen ist ein integraler Bestandteil der vorliegenden Anmeldung und durch Bezugnahme eingeschlossen.

20 Das Verfahren zur Herstellung der Grignard-Verbindungen wird nachfolgend nochmal kurz dargelegt, da es in der vorliegenden Erfindung nicht nur zur Herstellung der entsprechenden 2,6-Dekalinderivate, sondern auch zur Darstellung der 2,6-Tetrahydronaphthalin- und 2,6-Naphthalinderivate eingesetzt wird.

25 Hierzu wird eine Verbindung der Formel (II) mit B = 2,6-Dekalinyll, 2,6-Tetrahydronaphthyl oder 2,6-Naphthyl und X = Halogen mit Magnesium in einem Lösungsmittel, das mindestens ein unpolares Lösungsmittel und mindestens ein polares Lösungsmittel aufweist, unter externer Wärmezufuhr umgesetzt. 30

Es ist von besonderem Vorteil, dass die gewünschte Grignard-Reaktion gemäß der Erfindung ohne oder nur mit einem geringen Anteil an beta-Eliminierung, die beispielsweise zu HBr oder HMgBr-Bildung führt, verläuft. 35

- 7 -

Beispiele für geeignete unpolare Lösungsmittel sind aliphatische und aromatische Kohlenwasserstoffe ohne polare Gruppen, beispielsweise Hexan, Cyclohexan, Benzol, Toluol oder Xylol oder Gemische dieser Lösungsmittel.

5

Geeignete polare Lösungsmittel sind beispielsweise Ether, wie etwa Diethylether, Methyl-tert-butylether, Dimethoxyethan, Tetrahydrofuran oder Dioxan.

10

Das Mischungsverhältnis (bezogen auf Volumina) des unpolaren Lösungsmittels oder Gemischs zu dem polaren Lösungsmittel oder -gemisch beträgt in der Regel 10 : 1 bis 1 : 2, vorzugsweise von 8 : 1 bis 1 : 1, besonders bevorzugt 6 : 1 bis 2 : 1.

15

Ein besonders bevorzugtes Lösungsmittelgemisch ist Benzol und/oder Toluol mit Tetrahydrofuran. Hierbei wird vorteilhafterweise ein Mischungsverhältnis von 5 : 1 bis 3 : 1 gewählt.

20

Neben Lösungsmittelgemischen mit zwei Komponenten sind auch solche mit 3,4,5 oder mehr Komponenten einsetzbar, sofern jeweils mindestens ein ausreichend polares und jeweils mindestens ein im wesentlichen unpolares Lösungsmittel vorhanden ist.

25

Die Umsetzung erfolgt vorteilhafterweise bei Siedehitze des Lösungsmittelgemisches unter Normaldruck. Ein bevorzugter Temperaturbereich liegt bei 40 bis 100°C, insbesondere 50 bis 80°C.

30

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform wird Magnesium in geeigneter Form, beispielsweise in Form von Spänen, in einer Schutzgasatmosphäre, beispielsweise Stickstoff, vorgelegt, und ein Teil der Lösung, die die Halogenverbindung der Formel (II) enthält, zugegeben. Die so vorgelegte Menge wird erfindungsgemäß mit dem Magnesium erwärmt und ein geeigneter Starter, beispielsweise Jod oder eine geringe Menge an Dibromethan, zugegeben. Nach Anspringen der Reaktion wird über einen Zeitraum, der bis

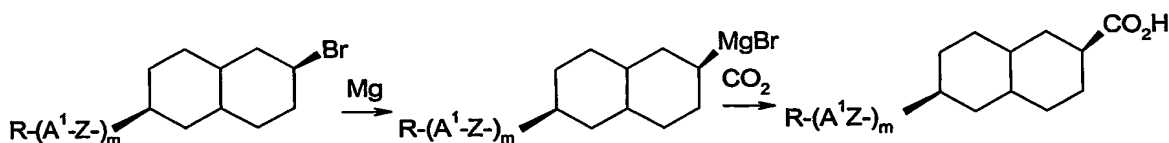
35

zu 120 min betragen kann, die Hauptmenge der Lösung zugegeben und das Reaktionsgemisch weitere 5 bis 360 min erwärmt, vorzugsweise unter

Rückfluss. Erst nach vollendeter Zugabe und andauernder externer Wärmezufuhr reagiert der größte Teil des Magnesiums ab, wobei die dazu notwendige Zeit der externen Wärmezufuhr in der Regel länger ist als die vorherige Zugabezeit der Lösung. Die externe Wärmezufuhr ist erfindungsgemäß vorgesehen, um die Reaktion aufrechtzuerhalten, da die Bildung der Grignard-Verbindung nicht ausreichend exotherm ist.

Nach Abkühlen wird die Grignard-Verbindung auf dem Fachmann bekannte Weise abgetrennt und aufgereinigt, vorzugsweise wird die nachfolgende Reaktion unter Verwendung der erhaltenen Reaktionslösung durchgeführt.

Anschliessend wird die erhaltene Grignard-Verbindung mit CO_2 umgesetzt. Dabei bleibt die Stereochemie des Moleküls erhalten (vergleiche Schema I, das sowohl für Dekalin - als auch für Tetrahydronaphthalinderivate gilt). Die Darstellung von Naphthalin-, Tetrahydronaphthalin- und Dekalin-carbonsäurederivaten wird generell ohne vorheriges Isolieren der Grignard-Verbindung durchgeführt, die Grignard-Verbindung wird also in situ erzeugt und direkt mit CO_2 umgesetzt. Es kommen somit die gleichen Lösungsmittel zum Einsatz, die oben in Zusammenhang mit der Herstellung der Grignard-Verbindung erwähnt wurden.



Schema (I)

Um eine Zersetzung des Grignardreagenzes durch eine Zerewitinoff-Reaktion, hervorgerufen durch eine Kondenswasserkontamination auf der Oberfläche des Trockeneises zu vermeiden, wird vorzugsweise gasförmiges CO_2 eingesetzt.

Nach Beendigung der Reaktion wird durch Hydrolyse die Carbonsäure freigesetzt. Die Carbonsäure bzw. das Salz wird dann auf an sich bekannte Art isoliert.

Aus der Carbonsäure wird anschließend die Zielverbindung enthaltend eine -CF₂O-Brücke gebildet. Dazu existieren mehrere Möglichkeiten, von denen einige über die entsprechenden Ester verlaufen.

5 In einer Ausführungsform werden aus den Säuren (IV) und den Phenolen der Formel (III) HO-A²(-A³)_n-R', in der A², A³ und R' die bei der Formel (I) angegebene Bedeutung haben, die Ester gebildet, wobei die Edukte unter wasserabspaltenden Bedingungen miteinander zur Reaktion gebracht werden. In vielen Fällen wird eine wasserabspaltende Substanz benutzt, z.B. Cyclohexylcarbodiimid oder das mittels eines gemischten anorganischen Säureanhydrids (SOCl₂, PCl₃, POCl₃, PBr₃) dargestellte Säurehalogenid in Gegenwart einer Base (Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, Triethylamin) zum entsprechenden Ester umgesetzt.

10
15 Vorzugsweise wird die Umsetzung in Gegenwart von Cyclohexylcarbodiimid durchgeführt, unter dem Fachmann bekannten Bedingungen.

Im Anschluß an die Herstellung der Ester werden diese unter an sich bekannten Bedingungen zu den gewünschten Verbindungen der Formel (I) umgesetzt.

20
25 Bevorzugte Methoden umfassen die Schwefelung mit Lawesson-Reagenz (2,4-Bis(4-Methoxyphenyl)-1,2,3,4-dithiadiphosphetan-2,4-dithion) unter Bildung der Thioester als Zwischenprodukt und einer nachfolgenden oxidativen Fluordesulfurierung wobei vorzugsweise ein Bromierungsmittel zur Desulfurierung eingesetzt wird.

Beispiele für geeignete Fluorierungsmittel umfassen aliphatische und aromatische Amin-Fluorwasserstoff-Komplexe, Pyridin-Fluorwasserstoffkomplexe, NEt₃•3HF, 50 % HF in Pyridin, Melamin•HF, und Polyvinylpyridin•HF

30
35 Beispiele für geeignete Oxidationsmittel/Bromierungsmittel umfassen Verbindungen, die Haloniumäquivalente freisetzen, vorzugsweise aus der Gruppe Dibromhydantoin, Dimethyldibromhydanthoin, N-Bromsuccinimid, N-Iodsuccinimid, 1,3-Dibrom-5,5-Dimethylhydanthoin, SO₂Cl₂, SO₂ClF, Ni-

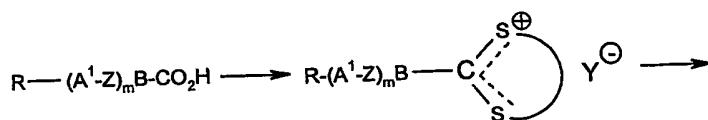
Nitrosonium- und Nitroniumsalze, Chloramin T und Brom, insbesondere Brom.

5 Für die vorstehend genannten Herstellungsverfahren wird beispielsweise verwiesen auf T. Hiyama et al., Bull. Chem. Soc. Jpn. 73, 2000, 1875; und Tetrahedron Letters 33, 1992, 4173.

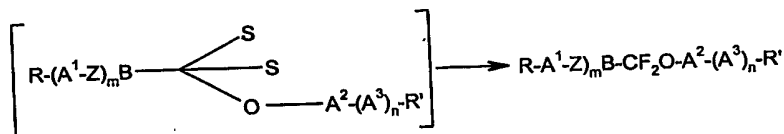
10 Die meist bevorzugte Methode zur Herstellung der Ether (I) aus den Säuren (IV) ist die Überführung in die Bis(alkylthio)carbenium-Salze (V) und Überführung in die gewünschten Verbindungen der Formel (I), durch Umsetzung mit den Phenolen der Formel (III) in Gegenwart eines Fluorierungsmittels und eines Oxidationsmittels.

Das Verfahren ist in dem nachfolgenden Schema (II) dargestellt.

15



20



Schema (II)

25

Dabei wird die Carbonsäure (IV) mit einem Alkylthiol zum Bis(alkylthio)carbenium-Salz (V) umgesetzt. An Stelle einer Carbonsäure kann auch ein Carbonsäurederivat, in dem an Stelle der -OH-Gruppe Halogen, Pseudohalogen, substituiertes Sulfonat, Alkoxy oder Phenoxy vorhanden ist, oder ein Anhydrid eingesetzt werden. Dies ist jedoch nicht bevorzugt, da dies einen weiteren Reaktionsschritt umfassen würde.

30

35

Vorzugsweise werden Thiole verwendet, die zur Ausbildung eines cyclischen Kations führen. Insbesondere geeignet sind Ethandithiol, Propanedithiol und 1,2-Benzodithiol, die zur Ausbildung von Dithianylium- bzw. Dithiolanyliumsalzen führen. Das Salz (V) wird anschließend mit einem Phenol (V) zum Orthoester (VI) umgesetzt. Dieser wird im allgemeinen nicht

isoliert, sondern direkt oxidativ fluorierend zum Ether (I) umgesetzt. Das vorstehend beschriebene Verfahren zur Herstellung der Ether (I) ist in der Patentanmeldung PCT/EP01/020402 vom 02.03.2001 der Anmelderin beschrieben. Dieses Verfahren ist ein integraler Bestandteil der vorliegenden Anmeldung und durch Bezugnahme in diese eingeschlossen.

In einer alternativen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird das Bisalkylthionium-Salz ausgehend von einer Keto-Verbindung der Formel (II), in der X eine =O-Gruppierung und B ein Dekalinyrest ist, erhalten.

Diese Herstellung geschieht auf an sich bekannte Weise. Beispielhaft sei hier auf D.J. Ager, Org. React. 38, 1990, Seiten 1 bis 223, insbesondere die Seiten 63, 95 und 96, verwiesen. Dabei werden Ketone zu dem deprotonierten 2-Silyl-(1,3)-dithian gegeben und nach Erwärmen über 15 bis 90 Minuten auf Zimmertemperatur gegebenenfalls weitere 90 Minuten bei dieser Temperatur gehalten. Nach üblicher Aufarbeitung unter Zugabe von NH_4Cl -Lösung werden so Ketendithioketale erhalten, die nachfolgend in die Bisalkylthionium-Salze überführt werden. Dies geschieht im allgemeinen durch Ansäuern. Danach wird das erhaltene Salz in Gegenwart eines Fluorierungs- und Oxidationsmittels mit dem Phenol (III) zur Verbindung (I) umgesetzt. Ein erfindungsgemäß bevorzugtes Verfahren zur Herstellung der Ketendithioketale ist die Umsetzung mit einem 2-Silyl-1,3-Dithian, das gegebenenfalls substituiert sein kann. Besonders bevorzugt ist der Einsatz von 2-Trimethylsilyl-1,3-dithian. Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise in Gegenwart einer deprotonierenden Verbindung, beispielsweise Alkylolithium, vorzugsweise n-Butyllithium. Vorzugsweise liegt die Reaktionstemperatur bei Werten von - 130 bis 0°C, insbesondere - 35 bis 0°C. Bevorzugte Lösungsmittel sind ausgewählt aus der Gruppe der Ether und Halogenalkane, beispielsweise Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dichlormethan bzw. Gemische daraus.

Das Verfahren der Herstellung von Bis(alkylthio)carbeniumsalzen aus Ketonen und die Umsetzung zu Verbindungen mit CF_2O -Brücke ist in der DE 101 05 313 der Anmelderin beschrieben. Der sich auf dieses Verfahren beziehende Teil der DE 101 05 313 ist ein integraler Bestandteil der vorliegenden Erfindung und durch Bezugnahme eingeschlossen.

- Die Säure, die zur Protonierung des Ketendithioketals eingesetzt wird, ist eine der allgemeinen Formel H^+Y^- , wobei Y^- ein nicht- oder schwach-koordinierendes Anion ist. Vorzugsweise ist Y^- ausgewählt aus der Gruppe Halogenide, Tetrafluoroborat, Hexafluorophosphat, Perchlorat, Alkylcarbonat, Arylcarbonat, Alkylsulfonat und Arylsulfonat. Dabei können in den Alkyl- und Arylgruppen, ein, mehrere oder alle H-Atome durch Fluor oder Chlor substituiert sein. Besonders bevorzugte Säuren sind Trifluormethansulfonsäure und Tetrafluorborsäure-Diethyletherkomplex.
- Die Säure wird in etwa äquimolarer Menge bezogen auf die umzusetzenden Ketendithioketal-Einheiten eingesetzt. Die Umsetzung erfolgt vorteilhafterweise bei einer Temperatur in einem Bereich von - 80 bis + 30°C in einem inerten polaren Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch. Geeignete Lösungsmittel sind beispielsweise Ether und Halogenalkane und Gemische daraus, beispielsweise die Ethylether, Tetrahydrofuran oder Dichlormethan.
- Das Bis(alkylthio)carbeniumsalz weist vorzugsweise ein nicht- oder schwach-koordinierendes Anion auf, das insbesondere ausgewählt ist aus der Gruppe, die gebildet ist von Tetrafluoroborat, Hexafluorophosphat, Perchlorat sowie Perfluoralkylsulfonat, insbesondere Trifluormethansulfonat. Diese Salze sind einfach zu verarbeiten, da sie kaum hygroskopisch sind.
- Bei der Umsetzung der Bis(alkylthio)carbeniumsalze mit den Phenolen (III) können als Oxidationsmittel übliche Oxidationsmittel verwendet werden. Bevorzugt wird als Oxidationsmittel eine Verbindung eingesetzt, die Haloniumäquivalente freisetzt. Beispielhafte Oxidationsmittel sind Dimethyldibromhydanthoin, N-Bromsuccinimid, N-Jodsuccinimid, 1,3-Dibrom-5,5-Dimethylhydanthoin und Brom. Besonders bevorzugt ist Brom, da sich die entstehenden Bromide leicht abtrennen lassen. Ebenfalls geeignet sind beispielsweise SO_2Cl_2 , SO_2ClF , Nitrosonium- und Nitroniumsalze sowie Chloramin T.
- Als Fluorierungsmittel können übliche Fluorierungsmittel eingesetzt werden. Besonders bevorzugt wird das Fluorierungsmittel ausgewählt aus der

Gruppe die gebildet ist von aliphatischen und aromatischen Amin-Fluorwasserstoff-Komplexen. Pyridin-Fluorwasserstoffkomplexe, $\text{NEt}_3 \cdot 3\text{HF}$, 50 % HF in Pyridin, Melamin \cdot HF, Polyvinylpyridin \cdot HF.

- 5 Die Erfindung wird nun in den nachfolgenden, nicht beschränkenden Beispielen erläutert.

Beispiel 1

10 Herstellung von 6 β -Propyl-(4 $\alpha\alpha$, 8 $\alpha\beta$)-decahydronaphthalin-2 α -carbonsäure.

10,0 g (0,4111 mol) Magnesium-Späne wurden vorgelegt und anschließend eine Lösung von 100,0 g (0,386 mol) n-Propyl-cis-decalinbromid (2' β -Brom-6 β -propyl-(4 $\alpha\alpha$, 8 $\alpha\beta$)-decahydronaphthalin) in 770,0 ml eines 4 : 1-Gemisches von Benzol und Tetrahydrofuran in der Siedehitze zugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde weitere 30 min unter Rückfluß gekocht und anschließend auf - 10°C gekühlt. Nun wurde CO₂ (durch Verdampfen von Trockeneis erhalten) eingeleitet. Die Temperatur stieg auf 15°C. Nach beendeter Reaktion wurde Wasser zugegeben, mit HCl angesäuert und mit 600 ml Methyl-tert-butyl-ether verdünnt. Die organische Phase wurde abgetrennt und einrotiert. Das erhaltene Rohprodukt wurde aus Heptan umkristallisiert. Es wurden 36,4 g (41,9 %) der Kristalle einer Reinheit von 99,6 % erhalten.

Beispiel 2

25 Herstellung von 2-(6 β -Propyl-(4 $\alpha\alpha$, 8 $\alpha\beta$)-decahydronaphthalin-2 α -yl)-1,3-dithian-2-ylum-trifluormethansulfonat.

15,4 g (0,069 mol) der in Beispiel 1 erhaltenen Säure wurden mit 6,915 ml (0,069 mol) 1,3-Propandithiol und 15,6 ml (0,177 mol) Trifluormethansulfonsäure umgesetzt, indem die Säure und das Thiol vorgelegt und Trifluormethansulfonsäure zugetropft wurde. Nach Abschluß der leicht exothermen Reaktion wurde über 75 min bei 120°C gerührt. Nach Abkühlen auf ca. 80°C wurden 42,0 ml Diethylether zugegeben. Nach Zugabe von weiteren 100 ml Diethylether wurde die Lösung über Nacht bei - 20°C aufbewahrt. Es wurden 49,2 g eines Öls erhalten, das als solches in die

nächste Stufe eingesetzt wurde. Der Gehalt an Dithionylumsalz wurde auf 50 % geschätzt. Durch Digerieren mit Diethylether bei -80°C lassen sich 21,9 g Kristalle aus dem bei einem Wiederholungsansatz erhaltenen Öl gewinnen.

5

Beispiel 3

Herstellung von 2 α [(Difluor-3,4,5-trifluormethoxy)-methyl]-6 β -propyl-(4 α , 8 α)-decahydronaphthalin.

10

49,2 g (0,035 mol) des in Beispiel 2 erhaltenen Produkts mit einem angenommenen Gehalt von 50 % wurden in 300 ml Dichlormethan bei -70°C vorgelegt und eine Mischung aus 23,1 ml (0,166 mol) Triethylamin und 8,75 g (0,053 mol) Trifluorphenol in 100 ml Dichlormethan bei dieser Temperatur zugetropft. Dabei fiel zwischenzeitlich ein farbloser Feststoff aus,

15

der sich am Ende wieder auflöste. Man ließ 1,5 h bei -70 °C rühren, anschließend wurden bei dieser Temperatur 29,750 ml Triethylamintrihydrofluorid zugetropft, weitere 30 min rühren gelassen, anschließend wurden 48,608 g (0,170 mol) 1,3-Dibrom-5,5-dimethyl-hydanthoin zugegeben. Nach weiteren 1,5 h ließ man den Ansatz auf 0°C erwärmen. An-

20

schließend wurde die gelbe Suspension unter Rühren vorsichtig in NaHCO₃-Lösung gegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase nochmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden erneut mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach zweifachem Filtrieren über Kieselgel wurde das Produkt umkristallisiert. Es wurden 7,5 g (36,2 %) Produkt erhalten.

25

Beispiel 4

Herstellung von 2-[(Difluor-(3,4,5-trifluor)-phenoxy)-methyl]-6-ethylnaphthalin.

30

22,5 g (0,053 mol) 2-(6-Ethylnaphth-2-yl)-1,3-dithian-2-ylum-trifluormethansulfonat wurden in 440 ml Dichlormethan bei -70°C vorgelegt und eine Mischung aus 12,689 ml (0,090 mol) Triethylamin und 7,85 g (0,053 mol) 3,4,5-Trifluorphenol in 640 ml Dichlormethan bei dieser Temperatur zugetropft. Dabei fiel zwischenzeitlich ein farbloser Feststoff aus,

35

der sich am Ende wieder auflöste. Man ließ 1,5 h bei - 70 °C rühren, anschließend wurden bei dieser Temperatur 44,942 ml Triethylamintrishydrofluorid zugetropft, weitere 30 min Rühren gelassen, anschließend wurden 73,650 g (0,257 mol) 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydanthoin zugegeben. Nach weiteren 1,5 h ließ man den Ansatz auf 0°C erwärmen. Anschließend wurde die gelbe Suspension unter Rühren vorsichtig in NaHCO₃-Lösung gegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase nochmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden erneut mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Filtrieren über Kieselgel und einer Chromatographie über Kieselgel mit Heptan/Toluol (9:1) wurde das Produkt umkristallisiert. Es wurden 1,9 g (10,1 %) Produkt erhalten.

Das Edukt, 2-(6-Ethyl-naphth-2-yl)-1,3-dithian-2-ylum-trifluormethansulfonat wurde aus 6-Ethyl-naphthalin-2-carbonsäure auf analoge Weise, wie in den Beispielen 1 und 2 beschrieben, erhalten.

Beispiel 5

Herstellung von 2-[(Difluor-(3,5-difluor-4-trifluormethoxy)-phenoxy)-methyl]-6-ethyl-naphthalin.

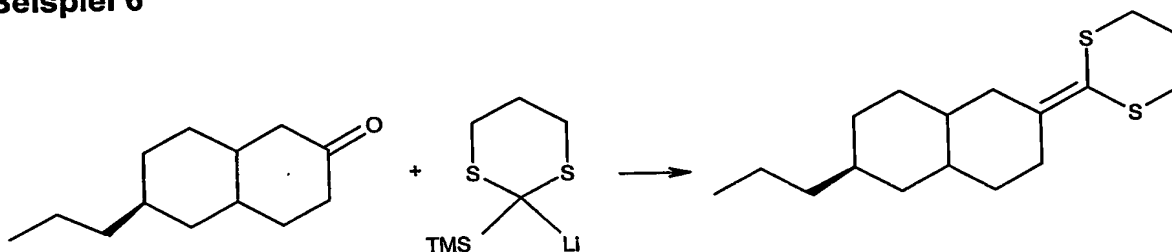
22,5 g (0,053 mol) 2-(6-Ethyl-naphth-2-yl)-1,3-dithian-2-ylum-trifluormethansulfonat wurden in 440 ml Dichlormethan bei - 70°C vorgelegt und eine Mischung aus 12,69 ml (0,090 mol) Triethylamin und 13,349 g (0,053 mol) 3,5-Difluor-4-(trifluormethoxy)-phenol in 200 ml Dichlormethan bei dieser Temperatur zugetropft. Dabei fiel zwischenzeitlich ein farbloser Feststoff aus, der sich am Ende wieder auflöste. Man ließ 1,5 h bei - 70 °C rühren, anschließend wurden bei dieser Temperatur 44,942 ml Triethylamintrishydrofluorid zugetropft, weitere 30 min Rühren gelassen, anschließend wurden 73,650 g (0,257 mol) 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydanthoin zugegeben. Nach weiteren 1,5 h ließ man den Ansatz auf 0°C erwärmen. Anschließend wurde die gelbe Suspension unter Rühren vorsichtig in NaHCO₃-Lösung gegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase nochmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden erneut mit gesättigter Natri-

umhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Filtrieren über Kieselgel wurde das Produkt umkristallisiert. Es wurden 5,2 g (23,3 %) Produkt erhalten.

5

Beispiel 6

10



15

50.0 g (0,260 mol) 2-Trimethylsilyl-1,3-dithian werden in 900 ml THF gelöst und bei - 70°C 167 ml (0,273 mol) einer 15 %-igen Lösung von n-Butyllithium in Hexan zutropfen gelassen. Man läßt den Ansatz innerhalb von 4 h allmählich auf 0°C auftauen, kühlt erneut auf - 70°C und läßt anschließend eine Lösung von 50.0 g (0,260 mol) 6-n-Propyl-trans-decalin-2-on 100 ml THF zutropfen. Nach beendeter Zugabe wird die Kühlung entfernt und man läßt die klare gelbe Lösung über Nacht rühren. Anschließend gibt man den Ansatz auf 1000 ml Eiswasser, trennt die wäßrige Phase ab und extrahiert diese dreimal mit je 300 ml Petrolether. Die vereinigten org. Phasen werden zweimal mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt aus n-Heptan umkristallisiert. Man erhält 63,2 g (82 %) des 2-(6β-Propyl-(4α,8α)-decahydronaphth-2-yliden-1,3-dithians als farblosen Feststoff.

20

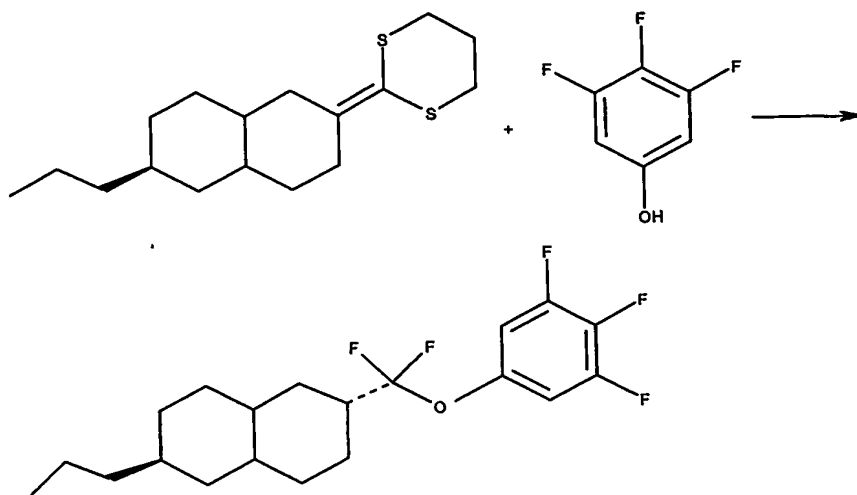
25

30

35

Beispiel 7

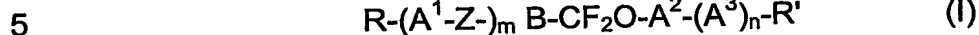
- 17 -



50.0 g (0,169 mol) 2-(6β-Propyl-(4α, 8α)-decanhydronaphth-2-ylidene-1,3-dithian werden in 200 ml Dichlormethan gelöst und unter Eiskühlung 14.8 ml (0,169 mol) Trifluormethansulfonsäure vorsichtig hinzugefügt. Nach 15 min wird die Kühlung entfernt und noch 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Ansatz auf - 70°C gekühlt, eine Mischung aus 42,3 ml (0,304 mol) Triethylamin und 37.5 g (0,254 mol) 3,4,5-Trifluorphenol in 100 ml Dichlormethan hinzugegeben und 1 h bei - 70°C gerührt. Dann wird die Lösung mit 136 ml (0,845 mol) Triethylamintrihydrofluorid versetzt und nach 5 min eine Suspension von 242 g (0,845 mol) 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin in 300 ml Dichlormethan innerhalb von 30 min portionsweise hinzugegeben. Man läßt noch 60 min rühren, läßt den Ansatz auf - 20°C auftauen und gibt die orangefarbene Lösung unter Rühren auf 1 l eiskalte 1 M Natronlauge. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand mit n-Hexan über Kieselgel filtriert und das Rohprodukt aus n-Hexan umkristallisiert. Man erhält 55.3 g (87 %) des 2α-[(Difluor-3,4,5-trifluorophenoxy)-methyl]-6β-propyl-(4α, 8α)-decahydroaphthalin als farblose Kristalle von Schmp. 56°C.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

10 **R** = Alkyl, in dem eine oder mehrere CH₂-Gruppen unabhängig voneinander durch O, CF₂, CH=CH, CH=CF, CF=CF ersetzt sein können unter der Maßgabe, dass Peroxidstrukturen O-O und Formaldehydacetale O-CH₂-O ausgeschlossen sind,

15 **A**¹ = unabhängig voneinander 1,4-Cyclohexylen, 2,5-1,3-Dioxanylen, 1,3-Cyclobutylen oder



20 **A**², **A**³ = 1,4-Phenylen, in denen unabhängig voneinander ein bis vier Wasserstoffe durch Fluor oder ein oder zwei CH-Gruppen durch N ersetzt sein können,

25 **Z** = Einfachbindung, -CH₂-CH₂-, -CF₂-CF₂-, CH=CH, CF=CF, CH=CF, CF=CH,

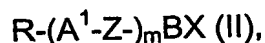
B = 2,6-disubstituiertes Naphthalin, 2,6-disubstituiertes 5, 6, 7, 8-Tetrahydronaphthalin oder 2,6-disubstituiertes trans-Dekalin,

30 **R'** = R, F, OCF₃, OCF₂H, CF₃, Cl, SF₅, CN, NCS,

m, **n** = unabhängig voneinander 0,1 bedeuten,

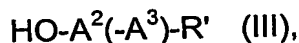
35 umfassend die folgenden Schritte:

a) Überführen einer Verbindung der allgemeinen Formel



5 in der X Halogen oder =O bedeutet und die anderen Symbole die bei Formel (I) definierte Bedeutung aufweisen, in ein Carbonsäurederivat unter Abspaltung der Gruppe X und Einführen eines C1-Bausteins;

10 b) Umsetzen des Carbonsäurederivats mit einem Phenol der allgemeinen Formel

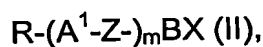


15 in der A^2 , A^3 und R' die bei der Formel (I) angegebene Bedeutung haben, unter Erhalt der Verbindung der Formel (I).

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Schritt a) wie folgt durchgeführt wird:

20

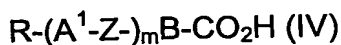
a') Überführen einer Verbindung der allgemeinen Formel



25

in der X ein Halogen bedeutet und die anderen Symbole die bei Formel (I) definierte Bedeutung aufweisen, in die entsprechende Grignard-Verbindung und Umsetzen der in Schritt a) erhaltenen Grignard-Verbindungen mit CO_2 und Hydrolyse zur entsprechenden Carbonsäure der Formel

30



oder einem Salz davon.

35 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass X in Formel (II) ausgewählt ist aus der Gruppe Cl, Br, I, insbesondere Br ist.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass zur Herstellung der Grignard-Verbindung eine Verbindung der Formel (II) mit B = 2,6-Dekaliny, 2,6-Tetrahydronaphthyl oder 2,6-Naphthyl mit Magnesium in einem Lösungsmittel, das mindestens ein unpolares Lösungsmittel und mindestens ein polares Lösungsmittel aufweist, unter externer Wärmezufuhr umgesetzt wird.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung der Grignard-Verbindung mit gasförmigem CO₂ erfolgt.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Ester aus den Säuren (IV) und den Phenolen der Formel (III) HO-A²(-A³)-R', in der A², A³ und R' die bei der Formel (I) angegebene Bedeutung haben, durch Umsetzung unter wasserabspaltenden Bedingungen erhalten werden.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Ether (I) aus den Estern durch Überführung in die Bisalkylthionium-Salze (V) und Umsetzung dieser mit dem Phenol (III) in einer oxidativen Fluordesulfurierung erhalten werden.
8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Carbonsäure (IV) mit einem vorzugsweise cyclischen Alkylthiol, insbesondere aus der Gruppe Ethandithiol, Propandithiol und 1,2-Benzodithiol zum Bisalkylthionium-Salz umgesetzt wird.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass bei der Fluordesulfurierung als Oxidationsmittel eine Verbindung eingesetzt wird, die Haloniumäquivalente freisetzt, vorzugsweise aus der Gruppe Dibromhydantoin, Dimethyldibromhydanthoin, N-Bromsuccinimid, N-Iodsuccinimid, 1,3-Dibrom-5,5-Dimethylhydanthoin, SO₂Cl₂, SO₂ClF, Nitrosonium- und Nitroniumsalze, Chloramin T und Brom, insbesondere Brom.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass das Fluorierungsmittel ausgewählt ist aus aliphatischen und aromatischen Amin-Fluorwasserstoff-Komplexen, Pyridin-Fluorwasserstoffkomplexen, $\text{NEt}_3 \cdot 3\text{HF}$, 50 % HF in Pyridin, Melamin \cdot HF, und Polyvinylpyridin \cdot HF.

5

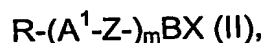
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass der Ester unter Bildung der Thioester als Zwischenprodukt mit einem Fluorierungsmittel in Gegenwart eines Oxidationsmittels, vorzugsweise eines Bromierungsmittels, zu den Ethern (I) umgesetzt wird.

10

12. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Schritt a) wie folgt durchgeführt wird:

15

a“)Überführen einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der X eine =O Gruppe ist, in ein Bis(alkylthio)carbenium-Salz durch Umsetzung mit einer geeigneten schwefelhaltigen Verbindung.

20

13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass ein Keten-dithioketal durch Umsetzung von (II) mit einem 2-Silyl-1,3-Dithian, das gegebenenfalls substituiert sein kann, vorzugsweise 2-Trimethylsilyl-1,3-dithian, in Gegenwart einer deprotonierenden Verbindung, vorzugsweise Alkylolithium, insbesondere n-Butyllithium, hergestellt wird, das anschließend in ein Bis(alkylthio)carbenium-Salz überführt wird, vorzugsweise durch Ansäuern.

25

30

14. Verfahren nach Anspruch 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, dass die zur Protonierung eingesetzte Säure eine der allgemeinen Formel H^+Y^- ist, vorzugsweise Trifluormethansulfonsäure oder Tetrafluorborsäure-Diethyletherkomplex.

35

15. Verfahren nach einem der Ansprüche 12 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass das Bis(alkylthio)carbeniumsalz ein nicht- oder schwachkoordinierendes Anion aufweist, das vorzugsweis ausgewählt ist aus der Gruppe, die gebildet ist von Tetrafluoroborat, Hexafluorophosphat, Perchlorat sowie Perfluoralkylsulfonat, insbesondere Trifluormethansulfonat

5

16. Verfahren nach einem der Ansprüche 12 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass Oxidationsmittel eine Verbindung eingesetzt wird, die Haloniumäquivalente freisetzt, vorzugsweise Dimethyldibromhydanthoin, N-Bromsuccinimid, N-Jodsuccinimid, 1,3-Dibrom-5,5-Dimethylhydanthoin, SO_2Cl_2 , SO_2ClF , Nitrosonium- und Nitroniumsalze, Chloramin T oder Brom, insbesondere Brom.

10

17. Verfahren nach einem der Ansprüche 12 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass das Fluorierungsmittel ausgewählt aus der Gruppe die gebildet ist von aliphatischen und aromatischen Amin-Fluorwasserstoff-Komplexen, Pyridin-Fluorwasserstoffkomplexen, $\text{NEt}_3 \bullet 3\text{HF}$, 50 % HF in Pyridin, Melamin \bullet HF, und Polyvinylpyridin \bullet HF.

20

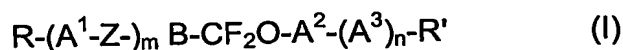
25

30

35

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung beruht auf einem Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R = Alkyl, in dem eine oder mehrere CH_2 -Gruppen unabhängig voneinander durch O, CF_2 , $CH=CH$, $CH=CF$, $CF=CF$ ersetzt sein können unter der Maßgabe, dass Peroxidstrukturen O-O und Formaldehydacetale O- CH_2 -O ausgeschlossen sind,

A¹ = unabhängig voneinander 1,4-Cyclohexylen, 2,5-1,3-Dioxanylen, 1,3-Cyclobutylen oder



A², A³ = 1,4-Phenylen, in denen unabhängig voneinander ein bis vier Wasserstoffe durch Fluor oder ein oder zwei CH-Gruppen durch N ersetzt sein können,

Z = Einfachbindung, $-CH_2-CH_2-$, $-CF_2-CF_2-$, $CH=CH$, $CF=CF$, $CH=CF$, $CF=CH$,

B = 2,6-disubstituiertes Naphthalin, 2,6-disubstituiertes 5, 6, 7, 8-Tetrahydronaphthalin oder 2,6-disubstituiertes trans-Dekalin,

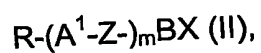
R' = R, F, OCF_3 , OCF_2H , CF_3 , Cl, SF_5 , CN, NCS,

m, n = unabhängig voneinander 0,1 bedeuten,

umfassend die folgenden Schritte:

a) Überführen einer Verbindung der allgemeinen Formel

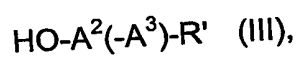
5



in der X Halogen oder =O bedeutet und die anderen Symbole die bei Formel (I) definierte Bedeutung aufweisen, in ein Carbonsäurederivat unter Abspaltung der Gruppe X und Einführen eines C1-Bausteins;

10

b) Umsetzen des Carbonsäurederivats mit einem Phenol der allgemeinen Formel



15

in der A^2 , A^3 und R' die bei der Formel (I) angegebene Bedeutung haben, unter Erhalt der Verbindung der Formel (I).

20

25

30

35

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/EP2003/012039

International filing date: 30 October 2003 (30.10.2003)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: DE
Number: 102 56 362.4
Filing date: 03 December 2002 (03.12.2002)

Date of receipt at the International Bureau: 28 February 2006 (28.02.2006)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.